

呋喃妥因多晶现象的探索

丰航¹, 艾芸², 黄洁², 单敏², 李锋武^{2*}

(1. 陕西省人民医院, 西安 710068; 2. 西安市食品药品检验所, 西安 710054)

摘要 目的: 对呋喃妥因的晶型进行初步研究。方法: 采用红外光谱法(IR 法)、X 线粉末衍射法(XRPD 法)、扫描电镜法(SEM 法)对呋喃妥因 USP 对照品、ChP 对照品及国内原料的晶型进行初步研究。结果: IR 法测定对照品及原料药未见明显差异, XRPD 法测定原料药为 2 种晶型的混晶, SEM 法测定 ChP 对照品及原料为 2 种晶型的混晶。结论: 呋喃妥因存在多晶现象, 且 USP 对照品同 ChP 对照品的晶型不一致。

关键词: 呋喃妥因; 晶型; 多晶现象; 红外光谱法; X 线粉末衍射法; 扫描电镜法

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2017)12-2286-05

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.12.25

Study on polymorphism of nitrofurantoin

FENG Hang¹, AI Yun², HUANG Jie², SHAN Min², LI Feng-wu^{2*}

(1. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China; 2. Xi'an Institute for Food and Drug Control, Xi'an 710054, China)

Abstract Objective: To preliminarily study on the crystal form of nitrofurantoin. **Methods:** The crystal forms of nitrofurantoin samples from ChP reference substance, USP reference substance and domestic raw material were studied by infrared spectroscopy(IR), X-ray powder diffraction(XRPD) and scanning electron microscope(SEM), respectively. **Results:** There was no significant difference in the content of the reference substance and the drug substance by IR. The 2 mixed crystals in raw material samples were identified by XRPD. The 2 mixed crystals in samples of ChP reference substance and raw material were identified by SEM. **Conclusion:** There is polycrystalline phenomenon in nitrofurantoin, and the crystal form of the USP reference substance is not consistent with that of ChP reference substance.

Keywords: nitrofurantoin; crystal form; polymorphism; IR; XRPD; SEM

呋喃妥因为广谱抗菌药, 对大多数革兰氏阳性菌及阴性菌均有作用, 临幊上适用于敏感细菌所致的急性单纯性下尿路感染, 也可用于尿路感染的预防^[1-3]。目前临幊上使用的剂型主要有肠溶片和肠溶胶囊。据文献介绍, 呋喃妥因存在无水物和一水

合物, 目前国内尚无其晶型研究的报道, 国外文献资料报道呋喃妥因存在多晶型现象^[4-10]。为了研幊呋喃妥因原料的多晶现象, 进一步研究其制剂质量, 为仿制药一致性评价做好基础^[11], 本文考幊了 ChP 对照品, USP 对照品和国内制剂所用呋喃妥因

* 通信作者 Tel:(029)85529545; E-mail: procaine@126.com

第一作者 Tel:(029)85251331-3401; E-mail: fenghang1977@163.com

原料,参考文献中测定药物晶型的方法^[12],采用了红外光谱法(IR法)、X线粉末衍射法(XRPD法)和扫描电镜法(SEM法)对其进行晶型的初步研究^[13]。

1 仪器与试药

Nicolet傅里叶红外光谱仪(Thermo公司),ARL X' TRA X-线衍射仪(Thermo公司),JSM-6510扫描电子显微镜(JEOL公司)。

呋喃妥因原料A(济南金达药化有限公司,批号

100414-20100435)、B(江苏四环生物制药有限公司批号100128),呋喃妥因ChP对照品(中国食品药品检定研究院,批号101166-201001),呋喃妥因USP对照品(批号K01060)。

2 红外光谱法检测

按照中国药典2015年版四部附录0402,取ChP对照品、USP对照品及原料样品各约1mg,分别置玛瑙研钵中,加入溴化钾粉末约200mg,充分研磨混匀后压片^[5],进行红外光谱的测定,结果见图1。

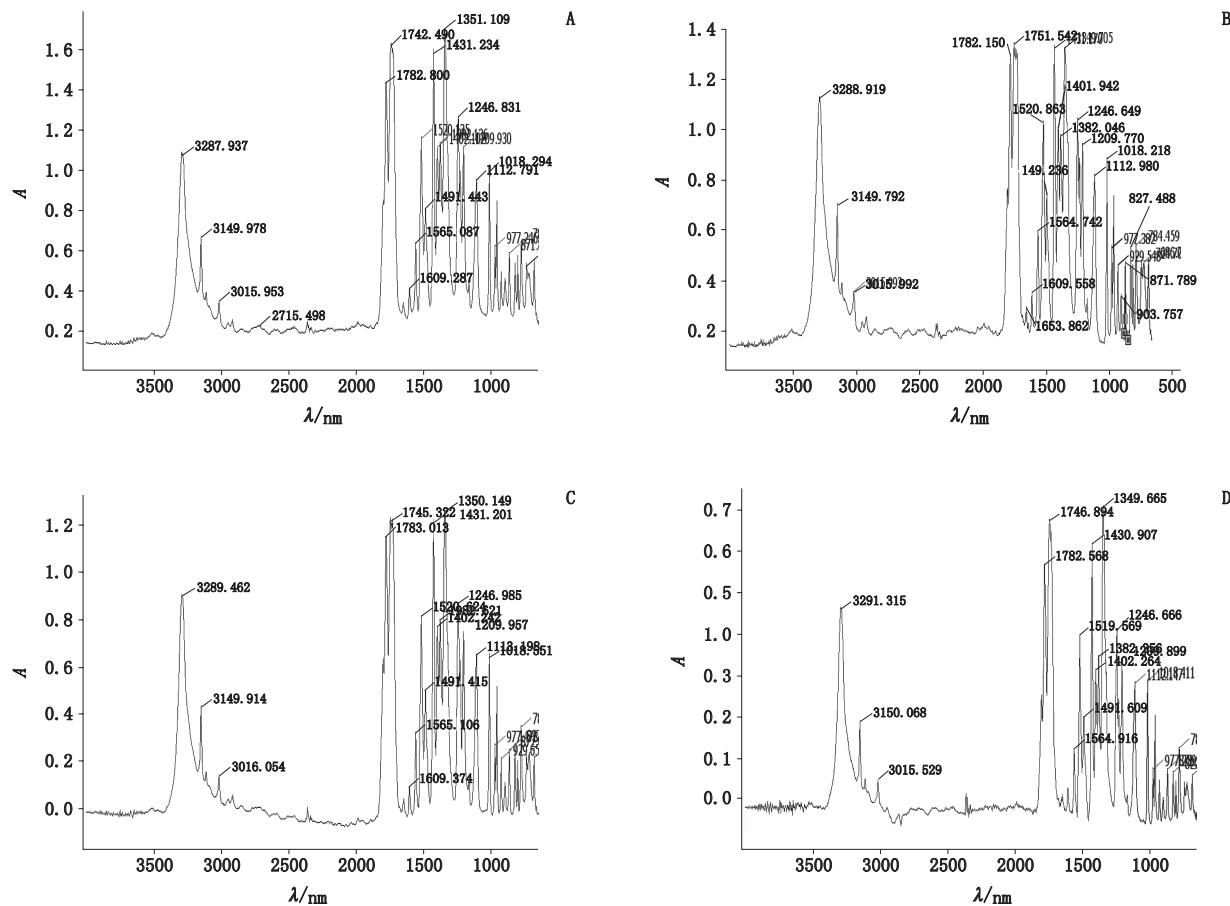


图1 USP对照品(A)、ChP对照品(B)、原料药A(C)和原料药B(D)红外光谱图

Fig. 1 IR of USP reference substance (A), ChP reference substance (B), raw materials A (C) and raw materials (D)

由图1可以看出,除了指纹区低波数带略有差别外,其主要吸收峰未见更为明显的差异。

3 X线粉末衍射法检测

测试条件为Cu(靶),工作电压为40 kV,工作电流为35 mA,扫描速度 $8^\circ \cdot \text{min}^{-1}$,发散狭缝(DS)=1 mm,防散射狭缝(SS)=1 mm,接收狭缝(RS)=0.15 mm, 2θ 扫描范围为 $3^\circ \sim 40^\circ$ 。原料药及对照品衍射角(2θ)、晶面间距(d)及衍射相对强度(I/I_0)的

测定数据见表1,图谱见图2。

从表1和图2可以看出,国内对照品和原料的X线衍射基本相同,但相对衍射强度存在明显差异,国内外对照品的X线衍射有区别,USP对照品出现的X线衍射峰在国内对照品中均出现,其中占据质量比较大的主晶型虽然相同,但X线粉末衍射数据分析结果提示,国产原料很可能是2种晶型的混晶。

表 1 呋喃妥因对照品及原料药 X 线粉末衍射数据

Tab. 1 XRPD data of reference substances and raw material

USP 对照品 (USP reference substance)			ChP 对照品 (ChP reference substance)			原料 A (raw materials A)			原料 B (raw materials B)		
2θ/°	d/A	I/I ₀	2θ/°	d/A	I/I ₀	2θ/°	d/A	I/I ₀	2θ/°	d/A	I/I ₀
28.70	3.11	100.00	28.71	3.11	100.00	28.71	3.11	100.00	28.71	3.11	100.00
18.75	4.73	90.72	14.38	6.15	50.05	14.38	6.15	40.25	14.38	6.15	32.15
22.61	3.93	13.09	16.52	5.36	12.97	19.60	4.53	11.04	16.52	5.36	9.97
9.34	9.46	6.14	18.75	4.73	8.21	16.52	5.36	10.47	19.60	4.53	9.84
14.39	6.15	6.01	29.49	3.03	7.94	27.25	3.27	7.58	27.25	3.27	7.78
29.48	3.03	5.02	27.25	3.27	7.88	18.75	4.73	7.21	18.75	4.73	7.41
16.52	5.36	2.07	22.63	3.93	6.31	29.40	3.03	6.14	22.63	3.93	6.21
			27.78	3.21	6.13	27.78	3.21	6.03	27.78	3.21	6.06
			26.71	3.33	6.00	26.71	3.33	6.02	29.49	3.03	6.04
			18.49	4.79	5.52	22.63	3.93	6.01	26.71	3.33	5.98

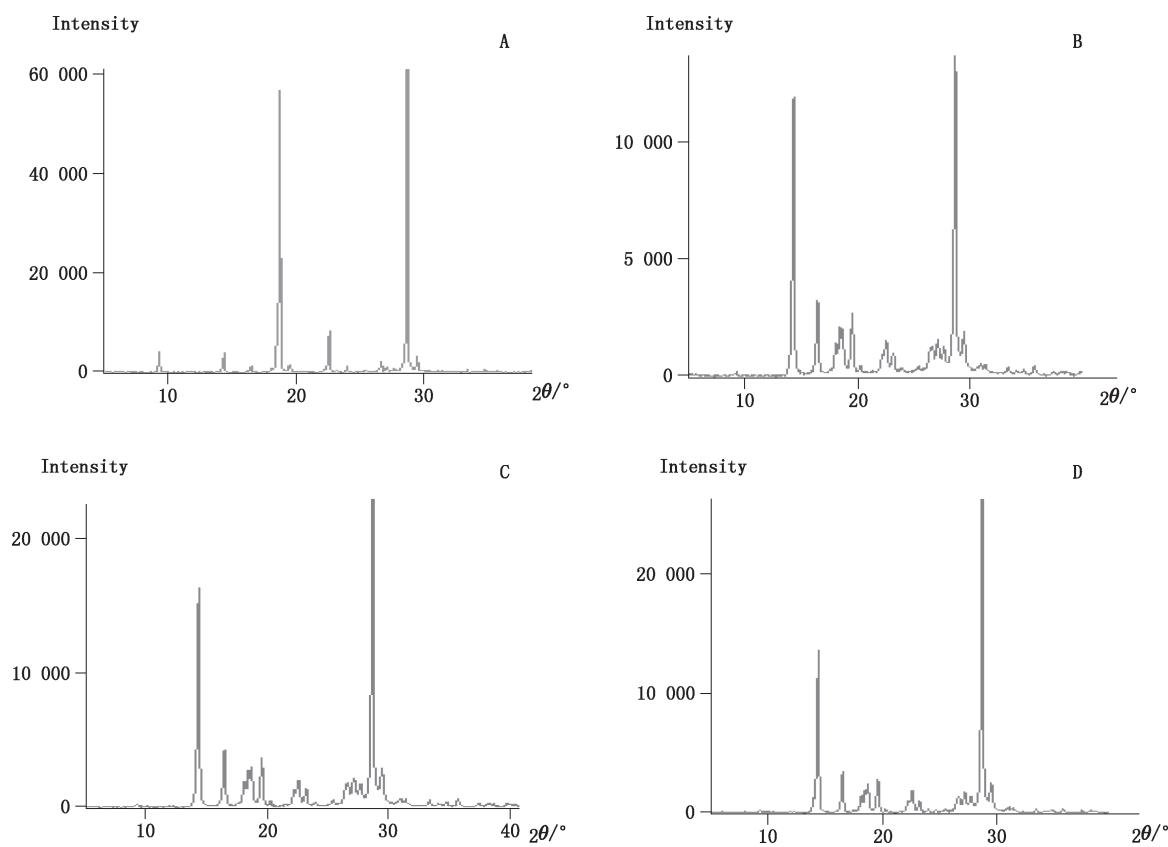


图 2 USP 对照品 (A)、ChP 对照品 (B)、原料药 A (C) 和原料药 B (D) X 线粉末衍射图

Fig. 2 XRPD patterns of USP reference substance (A), ChP reference substance (B), raw material A (C) and raw material (D)

4 扫描电镜法检测

将 ChP 对照品、USP 对照品及原料药 A、B 样品分别放入溅射仪中镀金，电流大小为 30 mA，每

次镀膜 30 s，停留 5 min，再重复镀膜 2 次。镀膜完成后用电镜扫描对照品及样品表面情况，结果见图 3。

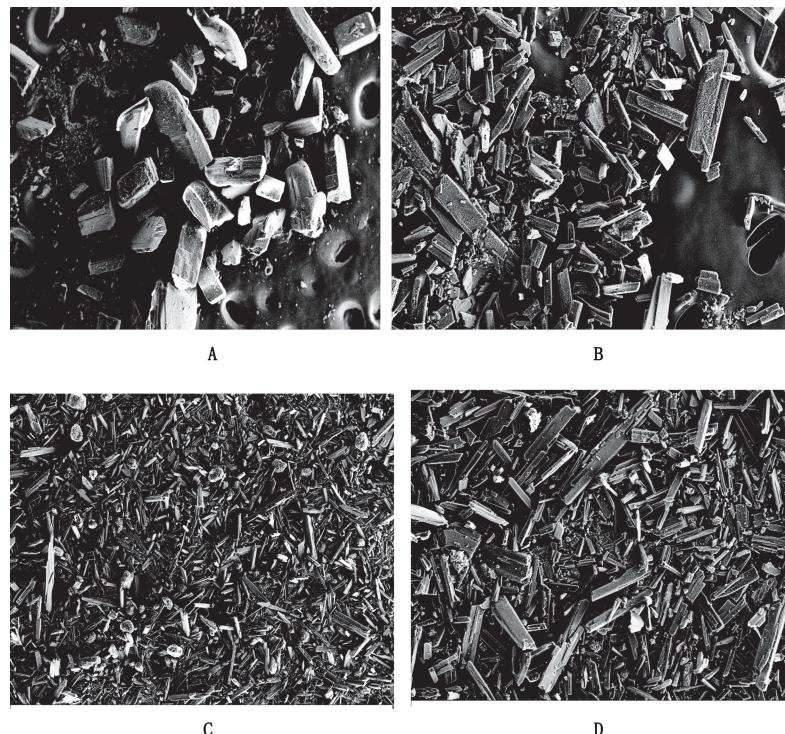


图3 USP对照品(A)、ChP对照品(B)、原料药A(C)和原料药B(D)扫描电镜图

Fig. 3 SEM of USP reference substance(A), ChP reference substance(B), raw material A(C)and raw material(D)

从电镜图可看出:USP对照品几乎均为长方体晶粒,与文献报道的呋喃妥因无水物的典型晶粒极为相近,但因该文献未能提供XRPD数据,只能推断为无水物^[7]。ChP对照品的SEM照片中既有与文献报道^[5-6]的呋喃妥因无水物 α 晶型较厚板条状相近的晶粒,又存在着呋喃妥因一水物晶型Ⅱ长六方薄板条状相近的晶粒,由此推测该批对照品可能为混晶。上述扫描电镜照片的对比分析与XRPD数据的比较分析结构一致,说明国内使用的呋喃妥因原料为2种晶型的混晶。

5 结果与讨论

综上所述,采用红外光谱法、X线粉末衍射法及扫描电镜法分别对呋喃妥因对照品及原料进行了晶型初步分析,结果证实国产呋喃妥因原料均为混晶。

将X线粉末衍射法与扫描电镜法相结合,至少能够分辨出呋喃妥因的无水物及一水物之间的差别并予以区分。

原料的不同晶型与生物利用度和药效直接相关,药物晶型的确定是确保药物产品的最终质量并指导药物制剂开发和生产的主要问题^[14-15],通过对呋喃妥因晶型的研究,为下一步研究其制剂的生物活性及仿制药一致性评价打下了良好的基础。

参考文献

- [1] 毕礼明,朱冬云.遗忘的药物—呋喃妥因在尿路感染中的应用[J].医学与哲学,2010,31(3):60
- [2] BI LM, ZHU DY. One forgotten drug—nitrofurantoin applied in urinary tract infection[J]. Med Philos, 2010, 31(3): 60
- [3] 秦大勇,王志新.呋喃妥因治疗产超广谱 β -内酰胺酶的大肠杆菌相关性下尿路感染的疗效[J].中国药物经济学,2013(2):213
- [4] QIN DY, WANG ZX. Treatment of *Escherichia coli* associated lower urinary tract infection with extended spectrum beta lactamases produced by furan[J]. Chin J Pharm Econ, 2013(2):213
- [5] 傅令飞.加替沙星联合呋喃妥因治疗尿路感染31例的疗效和安全性分析[J].中国药业,2013,22(5):31
- [6] FU LF. Efficacy and safety of gatifloxacin combined with furan in the treatment of 31 cases of urinary tract infection[J]. China Pharm 2013, 22 (5): 31.
- [7] USP 40-NF 35[S]. 2017: 5360
- [8] PIENAAR EW, CAIRA MR, LÖTTER AP. Polymorphs of nitrofurantoin. 1 Preparation and XRPD crystal structures of two monohydrated forms of nitrofurantoin[J]. J Crystallogr Spectrosc Res, 1993, 23 (9): 739
- [9] PIENAAR EW, CAIRA MR, LÖTTER AP. Polymorphs of nitrofurantoin. 2. Preparation and XRPD crystal structures of two anhydrous forms of nitrofurantoin[J]. J Crystallogr Spectrosc Res, 1993, 23 (10): 785
- [10] MINO RC, EDUARD WP, ANTONIE PL. Polymorphism and

- pseudopolymorphism of the antibacterial nitrofurantoin [J]. Mol Cryst Liq Cryst, 1996, 279 (1): 241
- [8] VANGALA VR, CHOW PS, TAN RBH. The solvates and salt of antibiotic agent, nitrofurantoin: structural, thermochemical and desolvation studies [J]. Cryst Eng Comm, 2013, 15 (5): 878
- [9] VANGALA VR, CHOW PS, REGINALD BH, et al. Nitrofurantoin methanol monosolvate [J]. Acta Cryst, 2011, 67 (3): 0550
- [10] 陈桂良, 李君婵, 彭兴盛, 等. 药物晶型及其质量控制 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32 (8): 1503
CHEN GL, LI JC, PENG XS, et al. Drug polymorphism and related quality control [J]. Chin J Pharm Anal, 2012, 32 (8): 1503
- [11] 中国药典 2015 年版. 四部 [S]. 2015: 40
ChP 2015. Vol IV [S]. 2015: 40
- [12] 杜冠华, 吕杨. 仿制药一致性相关药物晶型的问题分析 [J]. 医药导报, 2017, 36 (6): 593
DU GH, LÜ Y. Discussion on polymorphs in the consistency assessment of generic drugs [J]. Her Med, 2017, 36 (6): 593
- [13] 刘嘉, 郑明. 药物多晶型的研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2017, 32 (3): 394
LIU J, ZHENG M. Progress in the research of pharmaceutical polymorphs [J]. Northwest Pharm J, 2017, 32 (3): 394
- [14] 肖燕, 王静康, 尹秋响, 等. 固体药物晶型定量分析方法 [J]. 石油化工, 2015, 44 (1): 11
XIAO Y, WANG JK, YIN QX, et al. Quantitative analyzing methods for polymorphism of pharmaceuticals [J]. Petrochem Technol, 2015, 44 (1): 11
- [15] 金朝辉, 顾锦建, 郑明琳, 等. 药物晶型多态性及其测定、评价方法 [J]. 中国药房, 2016, 27 (30): 4318
JIN ZH, GU JJ, ZHENG ML, et al. Polymorphism of drug polymorphism and its determination and evaluation method [J]. China Pharm, 2016, 27 (30): 4318

(本文于 2017 年 6 月 23 日收到)